Aus der II. Inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses
Charlottenburg-Westend.
(Leitender Arzt: Prof. Dr. Werner Schultz).

Ueber Vakuolenbildung im Protoplasma der neutrophilen Leukocyten.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Hans Wodtke
aus Berlin-Spandau.

Tag der Promotion: 29. 8. 1936

Druck: Karl u. Richard Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstr. 44.

330

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. Magnus.
Referent: Prof. Dr. Werner Schultz
Korreferent: Prof. Dr. Siebeck

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535708_0238

Die haematologischen Untersuchungmethoden sind am Krankenbett zur Feststellung und Unterscheidung zahlreicher Krankheiten von ausschlaggebender Bedeutung geworden.

Aus der zahlenmäßigen Veränderung der Leukocytenwerte können wir im Verein mit den klinischen Symptomen Rückschlüsse tun auf die Art und Schwere des Krankheitsbildes und auf die Stärke der Abwehrkräfte, über die der Körper im Kampf gegen die ihn schädigenden Gifte verfügt. Daneben besitzen wir im Differentialblutbild ein wertvolles Hilfsmittel, das uns in Stand setzt, aus dem Zusammenspiel der verschiedenen Leukocytenarten, ihrer zahlenmäßigen Anteilnahme und aus der Aenderung ihrer Struktur am Kern und Protoplasma ein Bild von dem gegenwärtigen Kräfteverhältnis zwischen dem Körper und schädigenden Agens zu machen; Erscheinungen, die in den Begriffen wie granulocytäre Kampfphase, monocytäre Kampfphase, monocytäre Ueberwindungsphase, lymphocytäre Heilphase, regenerativer und degenerativer Verschiebung ihren Ausdruck finden. Demgegenüber steht die Naegeli'sche Schule, die die toxisch-degenerativen Veränderungen am Protoplasma der Neutrophilen diagnostisch und prognostisch für die Beurteilung der Erkrankung auswertet.

Unter den Protoplasmaveränderungen hat die Vakuolenbildung erst in den letzten Jahren eine größere Beachtung gefunden. Es ist bisher eine Reihe von Veröffentlichungen erschienen, die das Auftreten von Vakuolen in neutrophilen Leukocyten, die Aetiologie und den Chemismus derselben behandeln.

Das Auftreten von Vakuolen im Protoplasma hat Hirschfeld in einem Fall von akuter myeloider makrolymphocytärer Leukaemie und in einem Fall von Kalium-

chloricumvergiftung beschrieben, (beide wiesen außerdem eine außerordentlich starke Phagocytose roter Blutkörperchen auf). Ueber die Natur der Zelleinschlüsse konnte nichts sicheres ermittelt werden.

Ihr Auftreten im Zusammenhang mit symptomatischer Purpura ist erstmalig von W. Schultz bei einem Fall von Endokarditis beschrieben worden. Aehnliche Beobachtungen sind von Umber und Glanzmann gemacht worden, — beide Male bei Meningococcenmeningitis — denen sich ähnliche Beobachtungen von Weigeldt, Blum u. a. anschließen. So beschreibt Weigeldt derartige Veränderungen im Protoplasma in einem Fall von akuter gelber Leberatrophie, die mit einer haemorrhagischen Diatese einherging. Die Differenzierung der polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten ergab eine starke Linksverschiebung im Sinne Arneths und eine regenerative Verschiebung im Sinne Schillings. Außerdem fanden sich im Protoplasma „zahlreiche nicht gefärbte, kugelige Aufhellungen, die das Aussehen von Vakuolen hatten". Von den 48,2 Segmentkernigen enthielten über 40 % Vakuolen. Die Stabkernigen zeigten in 32 % die oben beschriebenen Aufhellungen. Etwa 5 % waren normal.

Ueber die prozentuale Verteilung der vakuolisierten Leukocyten auf die einzelnen Gruppen der Segmentkernigen im Sinne Arneth sind keine Angaben enthalten.

Die Größe der vakuolisierten Zellen war gegenüber den übrigen nicht verändert. Färbungsversuche nach den verschiedensten Methoden zur Feststellung der chemischen Struktur der Protoplasmaaufhellungen führten anfangs zu einem negativen Ergebnis, da die Zellen keine Farbe annahmen. Das Innere der Aufhellungen war stets homogen, struktur- und farblos. Die gleichen Veränderungen des Zellprotoplasmas fand Weigeldt in 3 weiteren Fällen von akuter gelber Leberatrophie, von denen 2 gleichfalls mit einer haemorrhagischen Diathese einhergingen. In allen Fällen waren die ältesten neutrophilen Zellen, die Segmentkernigen von der Veränderung befallen. Während die Beteiligung der einzelnen Zellarten im Verlauf der Krankheit ziemlich konstant blieb, nahm der Zahlenwert, der mit Vakuolen versehenen Neutrophilen mit zunehmender Ver-

schlechterung des Allgemeinzustandes ständig zu und erreichte am 2. Tag vor dem Tode den Höhepunkt, um am Todestag stark abzufallen (Weigeldt sieht in letzterer Tatsache einen Beweis dafür, daß die Vakuolenbildung keine agonale Erscheinung ist und tritt damit der Ansicht von Schleip entgegen, der regelmäßig vor dem Tode derartige Protoplasmaveränderungen beobachtet hat).

In Fortsetzung seiner Versuche zur Feststellung der klinischen Beschaffenheit der Vakuolen hat Weigeldt die verschiedensten histio-chemischen Färbemethoden angewendet. Es gelang ihm mit in Flemming'scher Lösung feucht fixierten Blutausstrichen, die bei Giemsa, Pappenheimscher und anderen Färbmethoden stets farblos und strukturlos gebliebenen Zelleinschlüsse als tiefschwarze Gebilde darzustellen. Weiter färbten sich dieselben mit Sudan und Propylalkohol und mit Nielblausulfat rosarot. Die Ergebnisse der histio-chemischen Untersuchung faßt Weigeldt dahingehend zusammen, daß die Fett-Tropfen in den Leukocyten „mit größter Wahrscheinlichkeit aus Cholesterinestern höheren Schmelzpunktes bestehen, vielleicht aus einer Mischung von Cholesterinestern- und oleaten".

Unter den zahlreichen von Blum untersuchten Fällen von intensivem Ikterus verschiedenster Aetiologie (septischer Ikterus, Lues hepatis, Verschlußikterus) finden sich nur 2, die derartige Protoplasmaveränderungen der neutrophilen Leukocyten aufweisen. In beiden Fällen handelte es sich um infektiös toxische Erkrankungen, die gleichzeitig mit einer haemorrhagischen Diathese einhergingen. Die im Blutbild gefundene Protoplasmaeinschlüsse erwiesen sich histio-chemisch und morphologisch als mit den von Weigeldt gefundenen identisch. Haematologisch bieten beide Fälle ziemlich übereinstimmende Befunde: Es findet sich eine mit der Schwere der Gelbsucht bezw. mit dem Zurückgehen derselben gleichlaufende zahlenmäßige Veränderung der mit Vakuolen behafteten Zellen. Mit dem Schwinden des Ikterus geht gleichfalls die Zahl der vakuolisierten Zellen zurück, ohne daß ein erneuter Anstieg vor dem Tode erfolgt, wie ihn Schleip beobachtet. Histologisch zeigten beide Fälle Zeichen einer

schweren Parenchymschädigung der Leber, ohne jedoch das typische Bild einer akuten gelben Leberatrophie zu bieten. Auftreten von Vakuolen ist demnach nicht allein von einer Veränderung im Sinne einer akuten gelben Leberatrophie abhängig, wie Weigeldt behauptet. Nach Blums Anschauung müssen vielmehr mehrere schädigende Momente verantwortlich gemacht werden, die zusammen zu jener mit Ikterus einhergehenden schweren Stoffwechselschädigung Anlaß geben. Die Rückwirkung der infektiös-toxischen Schädigung besteht in einer schweren Störung der Leberfunktion und der Tätigkeit des Knochenmarks. Die Leberschädigung findet ihren sichtbaren Ausdruck im Ikterus und in der Veränderung des Cholesterin-Stoffwechsels. Die Beeinflußung des Knochenmarks dagegen äußert sich in einer Linksverschiebung, einer Thrombopenie und in einer Ausschwemmung derartig vakuolisierter Zellen.

Als Entstehungsort der Protoplasmaschädigung nimmt Blum im Gegensatz zu Gloor u. a. das Knochenmark an.

Im Folgenden sollen einige Fälle von Infektionszuständen beschrieben werden, bei denen ähnliche haematologische Veränderungen beobachtet wurden.

Fall 1: Erich W., 19 Jahre.

Familienanamnese o. B. Eigene Anamnese: Als Kind nur Masern, sonst immer gesund gewesen. Am 13. I. erkrankte der Patient mit allgemeinem Mattigkeitsgefühl. Am nächsten Tage traten Halsschmerzen und Schluckbeschwerden hinzu. Das Fieber stieg bis 40°.

Befund am 15. I.: Mittelgroßer Patient in gutem Ernährungs- und Kräftezustand. Keine Oedeme, keine Exantheme.

Kopf: o. B.

Mundhöhle: Auf den Tonsillen schmierige, lakunär angeordnete Beläge beiderseits, links mehr als rechts. Der Rachen ist etwas gerötet. Geringe gingivitische Paradentose.

Am Hals weiche Drüsenschwellungen (Kieferwinkel).

Herz und Lungen o. B.

Die Leber ist nicht vergrößert, die Milz ist bei tiefer Einatmung eben tastbar.

Im Urin kein Eiweiß, kein Zucker. Sediment o. B.

Verlauf: 17. I.: Auf der linken Seite hat sich eine hochgradige peritonsilläre Schwellung ausgebildet. Es wird eine Incision vorgenommen. In dem entleerten Eiter werden haemolytische Streptococcen nachgewiesen. Temperatur 39°

Am 19. I. wird eine Nachincision vorgenommen. Danach langsam sich ausbreitende Sugillation am weichen Gaumen.

20. I. Der ganze weiche Gaumen ist jetzt tief dunkelrot, auch die Uvula ist mitbefallen. Temperatur bis 39,5°. Der Patient fühlt sich sehr elend. In den Blutplatten lassen sich keine Erreger züchten. Die am 22. I. vorgenommene Untersuchung auf haemorrhagische Diathese (Rumpel/Lede Klopf- und Stichprobe) fällt negativ aus. Die Thrombocytenzahl beträgt 122 mg%. Die Blutungszeit nach Duke beträgt 2 Minuten. Am 24. I. haben sich die Erscheinungen am weichen Gaumen zurückgebildet. Er ist jedoch stark bräunlich pigmentiert.

Im Verlauf der nächsten Tage sinkt die Temperatur langsam zu normalen Werten ab, das Befinden hat sich wesentlich gebessert. 15 Tage nach Beginn der Erkrankung, am 28. I., sind keine Beläge mehr auf den Tonsillen sichtbar und der weiche Gaumen hat wieder ein normales Aussehen bekommen. Das Blutbild zeigt folgende Veränderungen:

im Ausstrich:	Poly.	Lympho.	Mono.	Eos.	Reizform
	81 %	13 %	3 %	1 %	—

In den polymorphkernigen Leukocyten finden sich zahlreiche Vakuolen.

Die Verteilung der Vakuolen auf die einzelnen Gruppen der Neutrophilen bei der Arneth'schen Auszählung ergab folgendes Bild:

W. Erich,

19. Januar 1934:

M	W	I	II	IIII	IV	V
0	0	5	25	45	22	3
Vakuolär degeneriert in einzelnen Klassen.						
—	—	—	55 %	78 %	97 %	100 %

25. Januar 1934:

M	W	T	II	III	IV	V
—	—	7	22	48	21	2
Vakuolär degeneriert in einzelnen Klassen.						
—	—	—	25 %	54 %	60 %	—

Es handelt sich in dem vorliegenden Falle um eine follikuläre Angina, in deren Verlauf es zu einem Tonsillarabsceß kommt. Das vor der 2. ausgiebigen Incision gemachte Blutbild zeigt Vakuolen im Protoplasma.

Am 4. Tage nach der letzten Incision hat mit Besserung des Allgemeinbefindens die Vakuolisierung des Protoplasmas gleichfalls abgenommen. Klinisch war eine stärkere Beteiligung der Leber nicht nachweisbar. Desgleichen war

die häufig bei Vakuolbildung auftretende Blutungsneigung, mit Ausnahme der Suffusion am Gaumen, nicht nachweisbar.

Fall 2: Gerda D., 24 Jahre.

F. A.: o. B. Eigene Anamnese: Als Kind Windpocken. 1931 schwere Halsentzündung (wahrscheinlich Diphtherie).

Gynäkologisch: Menarche mit $12^1/_2$ Jahren. Menses immer regelmäßig, keine Geburten, keine Fehlgeburten. Letzte Periode am 2. I. 34.

Im Sommer 33 bekam die Patientin einen Ausschlag auf der Stirn und an den Armen. In letzter Zeit trat starker Haarausfall auf. Der behandelnde Arzt stellte eine Lues fest und unternahm eine Spritzkur.

Am 6. I. erkrankte die Patientin mit Mattigkeit und starken Kreuzschmerzen.

Befund bei der Aufnahme: Mittelgroße Patientin in gutem Ernährungs- und Kräftezustand. Haut und Schleimhäute gut durchblutet. An den Unterschenkeln, vereinzelt auch auf den Fußrücken und an den Streckseiten des Oberarmes findet sich ein mikro-papulöses Exanthem. Ebenso findet sich zwischen weichem und hartem Gaumen Andeutung eines mikro-papulösem Schleimhautexanthems.

Kopf: Diffus gelichtetes Kopfhaar.

Mundhöhle: Die Tonsillen sind beiderseits hypertrophisch, erscheinen aber gerötet und sind mit lakunären Pfröpfen belegt. Zahnschleimhaut o. B.

Am Hals Lymphdrüsenschwellung.

Herz und Lungen o. B.

Die Milz ist nicht mit Sicherheit zu tasten. Leber nicht tastbar.

Zentralnervensystem: o. B.

Temperatur: 40,2 °.

Im Urin Spuren von Eiweiß. Zucker negativ. Im Sediment massenhaft Leukocyten. Rachenabstrich auf Diphtherie negativ.

Verlauf: In den nächsten Tagen entwickelt sich ein morbilleformes, am Stamm zunächst konfluierendes Exanthem, das sich in kurzer Zeit über den ganzen Körper erstreckt. Es besteht kein Juckreiz. Am 11. Krankheitstage erlangt das Exanthem seinen Höhepunkt, wobei eine gleichmäßig intensive Rötung des gesamten Körpers einschließlich des Gesichtes auftritt. Im Urin sind Urobilinogen und Urobilin vermehrt, Bilirubin negativ. Danach lytischer Abfall der Temperatur. Die Tonsillen sind hyperplastisch, stark gerötet, ohne Beläge. Das Exanthem ist am 13. Tage bereits völlig abgeblaßt, ohne Spuren zu hinterlassen. Auslöschphänomen negativ.. Im weiteren Verlauf treten keinerlei Komplikationen von Seiten anderer Organe auf. Sie wird am 29. I. fieber- und beschwerdefrei entlassen.

Abgesehen vom Haarausfall, dessen Ursache wahrscheinlich in der erworbenen Lues zu suchen ist, sind keine manifesten luetischen Symptome feststellbar. Wa.-R. und Meinicke-Klärungsreaktion sind zweifelhaft.

Es handelt sich um eine Angina, die im Verlauf einer nach luetischer Infektion notwendig gewordenen Neosalvarsan und Wismutkur aufgetreten ist. Die Entstehung, Ausbreitung und das Aussehen des Exanthems, sowie die Serienbeobachtung des Differentialblutbildes mit der langsam sich entwickelnden Eosinophilie ergeben mit ziemlicher Sicherheit ein Salvarsanexanthem. Die Betrachtung des Blutbildes im Verlauf der Erkrankung zeigt Folgendes:

Blutbild am 10. I. 1934.

Leukocyten 3 600.

Differentialblutbild:	Eos.	Poly.	Lympho.	Mono.	Reizf.
	7 %	69 %	25 %	3 %	1 %

Nach Arneth:

M	W	T	II	III	IV	V
7	7	19	42	18	6	1

Vakuolär degeneriert in einzelnen Klassen.

—	—	4 %	15 %	47 %	50 %	—

Blutbild am 11. I. 1934.

Leukocyten 4 600.

Differentialblutbild:	Eos.	Poly.	Lympho.	Mono.	Reizf.
	5 %	45 %	41 %	7 %	2 %

Nach Arneth:

M	W	T	II	III	IV	V
—	5	22	25	29	18	1

Vakuolär degeneriert in einzelnen Klassen.

—	—	18 %	24 %	35 %	56 %	—

Fall 3: Maria Sch., 39 Jahre.

F. A.: o. B. Eigene Anamnese: Als Kind Masern. Bis zu ihrem 10. Lebensjahr litt die Patientin an heftigen Leibkrämpfen, über deren Art nichts Genaues zu ermitteln war. Mit 15 Jahren starke Schmerzen im Kreuz mit Ausstrahlung zwischen die Schulterblätter. Nach 6-wöchentlicher Behandlung wieder beschwerdefrei. Im August 1927 leichtes Schwangerschaftserbrechen. 7 Wochen nach der Entbindung im April 1928 traten linksseitige Nierensteinkoliken auf. Bei einer deswegen vorgenommenen Operation wurden mehrere Steine entfernt. Dezember 1932 traten rechtsseitige Nierenkoliken auf. Die Anfälle legten sich bald. Später blieb nur ein Druckgefühl im Nierenlager zurück. Dezember 1933 erkrankte die Patientin mit starkem Magendruck. 8 Tage vor der Aufnahme traten kolikartige Schmerzen auf, die von starkem Erbrechen begleitet waren. Da die Anfälle sich wiederholten, Krankenhausaufnahme.

Gynäkologisch o. B.

Befund: Große, sehr adipöse Patientin in mäßigem Kräftezustand. Ikterus der Haut und der Skleren.

Kopf und Hals o. B.

Lungen o. B.

Herz: Systolisches Geräusch über der Herzspitze und Basis, Betonung des 2. Aortentones.

Bauchorgane: Fettreiche Bauchdecken, jedoch schlaff. Die Leber ist nicht zu tasten, die Leberdämpfung ist aber auffallend schmal, die Milz ist nicht tastbar. Die Gallenblasengegend ist sehr druckempfindlich.

Gliedmaßen: o. B. — Neurologisch o. B.

Im Urin Eiweiß positiv, Zucker negativ, Urobilinogen 2mal pos. Urobilin und Bilirubin neg., Sediment o. B.

Temperatur 39,5 °. Wa.R. neg.

Verlauf: Bei der Aufnahme besteht der Ikterus seit 7 Tagen. Bilirubin im Serum 2,9 mg%.

Bei der Röntgenaufnahme der Gallenblasengegend finden sich keine auf Konkrementbildung verdächtige Stellen. Am 22. nimmt der Ikterus unter erneutem Temperaturanstieg bis zu 40.5 ° und Verschlechterung des Allgemeinzustandes an Intensität weiter zu. Die Leberdämpfung ist erheblich kleiner geworden. Sie beträgt perkutorisch 5:7.5 cm. Bilirubin im Serum 4 mg%. Die Temperatur bleibt weiter hoch. Die Blutgerinnungszeit nach Schultz ist normal. Im Blutbild besteht eine Neutrophilie von 84 %. Im Protoplasma der Leukocyten werden Vakuolen gefunden. Der Patient fühlt sich elend. Leucin und Tyrosin neg. Am 29. ist auf wiederholte Duodenalsondierung die Temperatur wieder abgefallen. Der Ikterus ist deutlich geringer geworden. Die Patientin fühlt sich wohler, die Leberdämpfung ist größer geworden. Am 20. Krankheitstage ist der Bilirubingehalt auf 0,5 mg% abgefallen. Unter Fortsetzung der Insulintherapie sowie reichlicher Wärmeanwendung hat sich die Patientin bis zum 10. II. weiter erholt. Es bestehen keine Temperaturen mehr. Der Ikterus ist fast ganz geschwunden. Am 19. II. treten wieder stärkere Schmerzen in der Gallenblasengegend auf, die im weiteren Verlauf an Intensität zunehmen. Sie fühlt sich elend und erbricht öfter. Bilirubin im Serum 0.71 mg%. Mit Eintreten der Menses gehen die Beschwerden von Seiten der Leber zurück. Im weiteren Verlauf tritt noch eine hartnäckige Cystitis auf, als deren Ursache eine recidivierende Schleimbildung in der linken Niere festgestellt wird. Sie wird am 26. III. in fieberfreiem Zustand entlassen.

Es handelt sich im vorliegenden Fall nach seinem Verlauf und klinischen Bild um einen Zustand von subakuter gelber Leberatrophie.

Das Differentialblutbild zeigt folgende Veränderungen:

19. I. 1934.

	Eos	Poly.	Lympho.	Mono.	Reizf.
Leukocyten: 10 400.	—	88 %	7 %	5 %	—

Arneth:

M	W	T	II	III	IV	V
—	3	4	28	25	38	2

Vakuolär degeneriert in einzelnen Klassen.

—	—	—	21 %	42 %	44 %	—

23. I. 1934.

	Eos.	Poly.	Lympho.	Mono.	Reizf.
Leukocyten: 14 800.	—	84 %	7 %	9 %	—

Arneth:

M	W	T	II	III	IV	V
1	—	6	18	36	35	4

Vakuolär degeneriert in einzelnen Klassen.

—	—	—	55 %	72 %	80 %	—

26. I. 1934.

	Eos.	Poly.	Lympho.	Mono.	Reizf.
Leukocyten: 7 800.	1 %	64 %	23 %	8 %	1 %

Arneth:

M	W	T	II	III	IV	V
—	—	9	12	45	26	8

Vakuolär degeneriert in einzelnen Klassen.

—	—	11 %	—	—	10 %	—

Eine vergleichende Betrachtung der vorliegenden Blutbilder zeigt übereinstimmend mit den Beobachtungen anderer Autoren eine Zunahme der Vakuolisierung bei stärker segmentierten höheren Klassen der Arneth'schen Einteilung bei gleichzeitiger Verschiebung des Blutbildes nach links.

Gleichlaufend mit der Schwere des klinischen Bildes bezw. mit Abnahme der krankhaften Erscheinungen nimmt auch in unseren Fällen die Vakuolisierung ab. Während im Falle W. keine Leberbeteiligung, dagegen nur eine allgemeine infektiös-toxische Schädigung bestand, war im Falle D. eine Beeinträchtigung der Leberfunktion als Ausdruck der bestehenden Neo-Salvarsanintoxikation nachweisbar. Weiter scheint hier eine Schädigung des blutbildenden Systems durch das gleiche Gift vorzuliegen, die sich in einer mäßigen Leukopenie ausdrückt.

Im 3. Fall, Sch., stand die Leberschädigung im Vordergrund, während die infektiös-toxische Komponente hier fehlte. Trotz der Verschiedenheit der Krankheitsbilder finden wir überall die gleiche Veränderung im Protoplasma, ein Beweis dafür, daß nicht eine Komponente für die Veränderung verantwortlich ist.

Es gilt die Frage zu entscheiden, ob das Auftreten der Vakuolen Ausdruck einer hochgradigen Schädigung der Zelle bezw. des Unterganges derselben ist, wobei durch Umwandlung des Protoplasmas neuartige chemische Substanzen entstehen, oder ob sie im Gegenteil Bestandteile darstellen, die durch aktive Betätigung der Zelle, d. h. durch Phagocytose von außen in die Zelle gelangt sind. Die Ansichten darüber gehen auseinander. Nach Weigeldt sind die Fett-Tröpfchen „höchstwahrscheinlich die Zeichen der Mitarbeit der neutrophilen Leukocyten des strömenden Blutes an den pathologischen Ab- und Umbauvorgängen, die sich bei der akuten gelben Leberatrophie überstürzt im Leberparenchym abspielen". „Sie sind als das Ergebnis einer pathologischen Fettinfiltration anzusehen, der als aktiver Vorgang in der Blutzelle eine Phagocytose oder Synthese zu Grunde liegt". Der Anschauung einer Umwandlung des Protoplasmas im Verfolg degenerativer Vorgänge steht Weigeldt in seiner späteren Abhandlung ablehnend gegenüber, da er andere Zeichen einer Zellnekrose wie Karyorrhexis u. a. in seinen Fällen nicht beobachten konnte.

Gloor nimmt gleichfalls an, daß die Vakuolen phago-

cytierten fettähnlichen Substanzen entsprechen. Drei Gründe sprechen nach Gloor dafür, daß sie phagocytierte Lipoide sind und nicht Zeichen regressiver Veränderungen darstellen. 1.) finden sie sich am häufigsten in gut segmentierten, wenig toxisch veränderten Zellen, also in Zellen, die in ihrer Lebenskraft wenig eingebüßt haben. 2.) finden sie sich bei den Infektionen zahlreich, die starke Leberschädigung aufweisen, so bei Leberabscessen, bei Zusammenbruch des Leberparenchyms durch die Leber direkt schädigende Stoffe wie Phosphor und Kohlenoxyd. 3.) sind sie sehr reichlich bei akuter gelber Leberatrophie anzutreffen.

Die erste Boabachtung spricht für die Annahme einer Entstehung der Vakuolen durch Phagocytose; denn an bedrohten Stellen finden sich die morphologisch am meisten ausgebildeten Zellen, ein Zeichen, daß sie auch die vollwertigsten Zellen darstellen, denen funktionelle Eigenschaften wie Freßtätigkeit in höherem Maße zukommen als den morphologisch wenig differenzierten Stabkernigen und Jugendformen. Im Einklang damit steht die Auffassung Schillings, daß die Zellen mit vielen Segmenten einen guten Ausbildungsgrad und nicht eine Alterung der Zelle darstellen.

Da ihre reichliche Anwesenheit in den Leukocyten bei Erkrankungen mit Leberschädigung besonders in Erscheinung tritt, hält Gloor einen Zusammenhang zwischen Vermehrung der Vakuolen und pathologischen Leberabbau für wahrscheinlich, ohne jedoch die Frage zu entscheiden, ob die fettähnlichen Einschlüsse der Leber selbst entstammen.

Von der obigen Tatsache ausgehend, daß nämlich das Blutbild bei der akuten gelben Leberatrophie durch hochgradige Vakuolisierung ausgezeichnet ist, hat Gloor durch experimentelle Untersuchungen versucht, mittels spezifischer Lebergifte vakuolisierte neutrophile Zellen zu erhalten. Die Untersuchung an Kaninchen, die mit Phenylhydrazin vergiftet waren, ergaben nur vereinzelt Vakuolenbildung. Dagegen zeigten mit Kohlenoxyd vergiftete Meerschweinchen übereinstimmend mit dem Blutbild beim Menschen deutlich Vakuolisierung in den neutrophilen Zellen.

Von Seemen fand in vielen Fällen von bakterieller Allgemeininfektion, bei denen schon zu Beginn der Erkrankung vakuolisierte Zellen in reichem Maße sowohl im strömenden Blut als auch in der Nähe des Entzündungsherdes auftraten, in den Neutrophilen und auch Monocyten phagocytierte Bakterien. „Man sieht die Bakterien häufig in Vakuolen; man kann beginnende Aufhellungen um sie herum im Protoplasma beobachten." Auf Grund dieser Beobachtung kommt von Seemen zu dem Schluß, daß die Vakuolenbildung des Protoplasmas im Zusammenhang mit der Phagucytose gebracht werden müsse.

Der Ansicht von der Entstehung der Vakuolen als Folge der Phagocytose steht eine andere gegenüber, die in Veränderungen funktioneller und morphologischer Art der Zelle die Ursache für die Vakuolenbildung sehen.

Die Untersuchungsergebnisse von Philippsborn über Nekrobiose der Leukocyten bilden vielleicht einen Beitrag zu der Frage über die Entstehungsweise und Ursache der Vatruolen, obgleich die Lebensäußerungen und Veränderungen außerhalb des Körpers nicht ohne weiteres mit den Vorgängen im menschlichen Körper gleichgesetzt werden können.

Während das gefärbte Ausstrichpräparat uns nur einen kurzen Ausschnitt aus dem Geschehen gibt, setzt uns die Beobachtung der Blutzellen unter dem geheizten Objekttisch instand, fortschreitende Veränderungen des Protoplasmas und ihren Zusammenhang mit Veränderung der Zelltätigkeit wie Phagocytose und amöboide Beweglichkeit festzustellen.

Unter der Vielheit der Veränderungen an den Leukocyten waren die hervorstechendsten Zeichen des Absterbens, die Vakuolenbildung und das Aufhören der amöboiden Beweglichkeit, die von Philippsborn zum Vergleich über das Verhalten der Neutrophilen beim gesunden und kranken Menschen heranzieht. Allgemein kann als Ergebnis der Beobachtung gesagt werden, daß der Veränderung der Protoplasmastruktur, das vakuolig, grobkörnig oder homogen wird, eine Einschränkung der amöboiden Beweglichkeit und schließlich völlige Erstarrung folgt. Vergleichende Untersuchungen der Leukocyten von gesunden und kranken Menschen ergaben, daß die Leuko-

cyten kranker Menschen allgemein früher und in stärkerem Maße der Nekrobiose anheim fielen. Beachtenswert ist dabei, daß sie sich in beiden Fällen in ihrer morphologischen Beschaffenheit und in ihren motorischen Lebensäußerungen anfangs wenig voneinander unterschieden. Bei beiden findet man vereinzelt bereits in gut beweglichen Neutrophilen Vakuolen. Ein Vergleich der Leukocyten nach längerer Beobachtung zeigt jedoch wesentliche Unterschiede in zeitlichen Ablauf der Vorgänge, wie in der Stärke der Protoplasmaveränderungen: Während das Blut des gesunden Menschen keine wesentlichen Veränderungen der Struktur und der amöboiden Beweglichkeit aufweist, sind die Leukocyten beim Kranken in derselben Zeit fast vollständig von Vakuolen durchsetzt, das Protoplasma ist klumpig oder homogen. Die Beweglichkeit der Leukocyten ist einer Erstarrung gewichen. In besonders starkem Maße treten die Protoplasmaveränderungen bei akuten Infektionskrankheiten auf, wobei im Ablauf derselben das Verhalten der Leukocyten und der Grad ihrer Vakuolisierung oft ein besseres Spiegelbild von der Schwere des Krankheitszustandes gab als die klinischen Erscheinungen.

Wie weit die Ursache dieses verschiedenen Verhaltens auf die Verschiedenartigkeit der Zusammensetzung bei normalem und pathologisch veränderten Blutplasma oder wie weit dies auf eine Herabsetzung der Widerstandskraft der Neutrophilen zurückzuführen ist, läßt sich schwer entscheiden. .

Nach Philippsborn kommt es bei der Schädigung der Leukocyten nicht allein auf die absolute Menge der Gifte im Blutplasma an, sondern auch auf die Widerstandsfähigkeit der Leukocyten den Giften gegenüber. Die von Philippsborn vorgenommenen Versuche in dieser Richtung ergaben Folgendes: Die Freßtätigkeit der Leukocyten bei Krankheiten mit herabgesetzter Phagocytose erfährt eine Steigerung, wenn dieselben in Kontakt mit normalem Serum oder solchem von Kranken mit erhöhter Phagocytose gebracht wurden. Umgekehrt vermag Serum von Kranken mit herabgesetzter Phagocytose normale oder stärker erregte Leukocyten in ihrer Freßtätigkeit zu hemmen. Es scheint, als wenn bei den Krankhei-

ten, bei denen die Phagocytose verstärkt ist, diese Verstärkung ihre Ursache sowohl in Veränderung der Leukocyten wie gleichzeitig in Veränderungen des Serums hat, während in Fällen mit verlangsamter Phagocytose scheinbar nur das Serum die Ursache dieser Verlangsamung ist, da die Leukocyten in andersartigem Serum eher eine Steigerung der Phagocytose zeigen (von Philippsborn)

Auf Grund der Aehnlichkeit der morphologischen Veränderungen, die die in vitro absterbenden Leukocyten mit den außerhalb der Blutbahn befindlichen Leukocyten, d. h. in Exsudaten und im Eiter haben, nimmt Parrisius gleichfalls an, daß beim physiologischen Tod, d. h. beim Untergang im strömenden Blut ähnliche Vorgänge in Betracht kommen. Weiter weist Parrisius auf vakuoläre Degeneration als Absterbungsvorgang auch bei anderen Zellen wie Krebszellen nach Röntgenbestrahlungen hin. Normaler Weise werden jedoch die Absterbevorgänge im strömenden Blut nicht sichtbar, weil die Zellen nach Erreichung ihrer Lebensdauer rechtzeitig abgebaut werden. Dementsprechend sieht Parrisius in ihrem vermehrten Auftreten und im Erscheinen der toxischen Vakuolisierung die Zeichen eines erhöhten und beschleunigten Leukocytentodes. Die Ursache für den beschleunigten Tod der Zelle sieht Parrisius in der Zelle selbst. Er nimmt eine Art Selbstverdauung der neutrophilen Zellen durch ihre eigenen Fermente an. Für diese Anschauung spricht das unterschiedliche Verhalten der Lymphocyten und Neutrophilen bei der Nekrobiose, die sich in der kürzeren Absterbezeit der Neutrophilen und in der verschiedenen Art der Degenerationsvorgänge äußert. Während bei den Neutrophilen die Vakuolenbildung im Protoplasma bei weitem im Vordergrund steht und vor den Veränderungen im Kern auftritt, findet man bei den Lymphocyten zuerst Zerfallserscheinungen am Kern und keinerlei Vakuolenbildung übereinstimmend mit den klinischen Beobachtungen. Da die Zellen alle gleichen äußeren Bedingungen unterstehen, müssen demnach nach Parrisius für das unterschiedliche Verhalten derselben beim Absterben Verschiedenheiten in der biologischen Funktion der Zellen verantwortlich gemacht werden. Bei den Granulocyten steht im

Gegensatz zu den Lymphocyten die fermentative, insbesondere die proteolytische Fermentwirkung ganz im Vordergrund, der Parrisius die Hauptwirkung bei den Absterbevorgängen zuschreibt.

Der Beginn der Selbstverdauung durch die eigenen Fermente fällt nach Parrisius mit dem Auftreten der echten neutrophilen Granulation zusammen, da nach seiner Beobachtung derartige Zellen verhältnismäßig schnell der Degeneration anheim fallen, wobei die Vakuolisierung als ein Zeichen des fortgeschrittenen Zelltodes anzusehen ist. Uebereinstimmend mit Stockinger nimmt auch Parrisius einen Zusammenhang zwischen Granulation und Fermentwirkung an, da der Nachweis der oxydierenden Fermente mittels der Oxydasereaktion an das Vorhandensein von Granuli gebunden ist.

Weiter machte Parrisius die auffällige Beobachtung, daß die neutrophilen Zellen im geraden Verhältnis zu ihrer Reife an Resistenz einbüßen, so daß die ausgereiften Zellen die geringste Widerstandsfähigkeit besitzen und frühzeitig der vakuolären Degeneration anheim fallen. Beim Vergleich dieser, im Experiment gemachten Beobachtungen mit den klinischen haematologischen Beobachtungen gewahrt man eine weitgehende Uebereinstimmung. Sowohl Schilling, Gloor und andere fanden bei toxisch infektiösen Zuständen Vakuolisierung vorwiegend in viel segmentierten Neutrophilen.

Der Annahme einer Selbstverdauung steht scheinbar die Tatsache entgegen, daß die Vakuolisierung wie oben erwähnt, vorzugsweise in ausgereiften Zellen zu finden ist, obgleich die jungen Zellen bereits im Knochenmark mit Fermenten angereichert sind, aber anscheinend der verdauenden Wirkung gegenüber refraktär sind. Zur Erklärung für dieses abweichende Verhalten der unreifen Zellen den reifen gegenüber nimmt Parrisius an, daß sich die Fermente, so lange die Zelle nicht ausgereift ist, in einem anderen Aktionsstadium befinden.

Daß die Veränderungen die Folgen zunehmender Schädigung der Zelle, d. h., Zeichen einer Degeneration sind, läßt sich an dem Verhalten der Oxydasereaktion feststellen. Von Seemen fand anfangs eine Zunahme der

Blaufärbung, die dann bei den stärker vakuolisierten Zellen undeutlicher wurde (gleichzeitig mit Zunahme der pathologisch veränderten Zellen fand er eine verschieden starke Zunahme der Globuline, die als Zeichen vermehrten Zellzerfalls angesehen wird).

Stockinger nimmt gleichfalls Beziehungen zwischen Aenderung der funktionellen Leistung der inneren Struktur der Zelle und dem Verhalten der Oxydasereaktion an. Mit der stärksten Anreicherung von Fermenten sei der Höhepunkt der funktionellen Leistung erreicht, der sich durch die maximale Ausbildung der Oxydasereaktion kennzeichne. Nach Ueberschreiten dieses Höhepunktes trete die Granulation, die übrigens als gespeichertes fremdes Zellmaterial angesehen wird, in Form von Tropfen und Vakuolen auf, was als Zeichen des Ueberganges der Neutrophilen zu ihrer letzten Funktionsphase bezeichnet wird.

Betrachtet man die Vakuolisierung der Neutrophilen als das Ergebnis einer phagocytären Tätigkeit der Zelle, so ist es naheliegend, zwischen Stärke der Phagocytose und der Zahl der auftretenden vakuolisierten Leukocyten eindeutige Beziehungen als Beweis für diese Ansichten anzunehmen. Dementsprechend wäre bei Erkrankungen wie Endokarditis lenta, foudroyanter Tuberkulose, die nach Philippsborn eine starke Phagocytose aufweisen, reichlich Vakuolenbildung zu erwarten. Dem stehen die Beobachtungen Gloors gegenüber, der bei Infekten durch Streptokokken (viridans) nur äußerst spärlich und in einigen seiner Fälle überhaupt keine Vakuolen fand. Der Grad der Phagocytose und Verdauung der Bakterien hängt jedoch nicht allein von der Freßtätigkeit der Granulocyten und der Beschaffenheit des Serums ab, sondern ist gleichzeitig durch Unterschiede in der Virulenz der Erreger mitbestimmt. Während Pneumokokken, Meningokokken wie die gewöhnlichen Strepto- und Staphylokokken leicht phagocytiert werden, können hochvirulente haemolytische Streptokokken nur schwer vernichtet werden. Weiter ist der Erfolg der Phagocytose von der chemischen Beschaffenheit der Bakterienhülle, ihrer Widerstandsfähigkeit gegenüber der verdauenden Wirkung der Granulocyten abhängig. So werden eiweißartige Bakterien Dank der

in den Granulocyten vorhandenen Proteasen mühelos aufgelöst.

Während auch die mit kohlehydrathaltigen Hüllen versehenen Bakterien wie Pneumokokken durch Karbohydrasen verdaut werden können, werden Bakterien mit einer lipoidartigen Hülle wie Tbc.- und Leprabazillen zwar auch phagocytiert, eine Verdauung findet offenbar nicht statt. Eine Tatsache, die gegen die Annahme einer Entstehung der Vakuolen aus verdauten Bakterien spricht, da der Vakuoleninhalt eine lipoide Substanz darstellt.

Eine weitere Stütze gegen die Auffassung einer Entstehung der Vakuolen als Endprodukt der bakteriophagen Tätigkeit der Leukocyten bieten die Beobachtungen Gloors, der in vielen Fällen, wo phagocytierte Bakterien gefunden wurden, wie bei Pneumonie und Sepsis lenta keine entsprechend stärkere Vakuolisierung fand. Dementsprechend lehnt Gloor einen genetischen Zusammenhang zwischen Vakuolenbildung und Phagocytose von Bakterien ab. Im Einklang damit stehen auch die Beobachtungen von Philippsborn, der bei gelähmten Zellen, die eine geringe Freßfähigkeit besitzen, frühzeitig im Protoplasma Vakuolen zugleich mit Degenerationszeichen auftreten sah. Weiter ist beachtenswert, daß Erkrankungen auf rein toxischer Grundlage, wie Kohlenoxyd- und Phosphorvergiftung, die mit Zusammenbruch des Leberparenchyms einhergehen und wo die bakterielle Ueberschwemmung ganz in den Hintergrund tritt, reichlich Vakuolenbildung beobachtet wird.

Es kommt demnach nicht allein der Phagocytose von Bakterien oder der Degeneration als Folge einer Toxinwirkung eine ausschlaggebende Rolle beim Entstehen der Vakuolen zu.

Wie die Versuche von Philippsborn über die Beziehungen zwischen Phagocytose und Serumbeschaffenheit zeigen, können humorale Veränderungen von Bedeutung sein. Die besonders stark bei Leberschädigungen auftretende Vakuolisierung läßt vermuten, daß daneben noch andere humorale Veränderungen als Folge der Gewebs-

schädigung der Leber von Einfluß auf die Protoplasmaveränderungen der Neutrophilen sind.

Damit tritt in den Kreis der Betrachtung ein neuer Faktor, nämlich die Verschiedenheit der humoralen Beschaffenheit des Blutes, bei den mit Ikterus einhergehenden Erkrankungen. Neben der Lunge ist die Leber ein Organ, das dank seiner anatomischen Beschaffenheit eine bedeutende Oberfläche besitzt und in engster Beziehung zum strömenden Blut steht. Bei einer Erkrankung, wie der akuten gelben Leberatrophie, oder bei Leberparenchymschädigung im Verlauf einer Infektionskrankheit sind die Vorgänge weitgehend einer Entzündung ähnlich, was zur Aufstellung des Begriffes Hepatitis durch Rössle geführt hat. Eine entzündliche Veränderung eines Organes mit derartig großer Oberfläche muß in 2-facher Richtung seinen Niederschlag finden; einmal in der Veränderung seines Blutbildes, da nach Gloor die haematologischen Veränderungen von der Größe der Entzündungsfläche abhängig sind, das andere Mal in der bereits erwähnten Aenderung der humoralen Zusammensetzung. Annahmen, die durch die klinische Beobachtung bestätigt werden.

So werden toxische Protoplasmaveränderungen, insbesondere Vakuolenbildung bei Beteiligung der Leber in reichem Maße gefunden. Von Weigeldt wird letztere als wichtiges Symptom bei der akuten gelben Leberatrophie gewertet.

Welcher Art sind die Veränderungen und wie wirken sie sich aus?

Während unter normalen Bedingungen die Leber den wichtigsten Regulationsapparat für den Cholesterinspiegel im Blut darstellt, und die Ausscheidung des Cholesterins normalerweise durch die Galle und mit den Darmsekreten erfolgt, kann es bei Insuffizienz der Leberzellen zu einem Ansteigen des Cholesterins infolge verminderter Ausscheidung oder mangelhaften Abbaues im Körper kommen. Bei der schärfsten Ausprägung der hepatogenen Erkrankung, der akuten gelben Leberatrophie, fand Feigl außer einem relativ und absoluten Lecithinschwund ein gleichzeitiges Ansteigen der Cholesterinwerte neben anderen, haemolytisch wirksamen freien Fettsäuren, die ihre

Entstehung gleichfalls dem gestörten Fettstoffwechsel der Leber verdanken.

Dieser Befund gibt vielleicht einen Hinweis und eine Erklärung für die bereits öfter gemachte Beobachtung über Zusammentreffen von ausgedehnter Vakuolenbildung bei bestehender Leberschädigung. Es wäre eine Beziehung zwischen Vakuolenbildung und Leberschädigung in folgendem Sinne denkbar:

Bei der Leberschädigung wird, wie bereits erwähnt, Cholesterin im Ueberschuß zurückgehalten. Infolge membranschädigender Gifte verliert die Blutzelle ihre selektive Undurchgängigkeit für kolloide Substanzen. Sie nimmt das im Ueberschuß vorhandene Cholesterin infiltrativ auf; im Verlauf der einzelnen Phasen des Absterbens der Zelle findet infolge Aenderung des physikalisch-chemischen Zustandes eine Umformung der kolloiden Substanz statt. Es kann zu einer suspensiven granulären Gerinnung, Gelatinierung, sowie zu einer tropfigen vakuolären Entmischung kommen, Veränderungen, denen beim Granulocyten Körnchenverklumpung, Körnchenschwund und Vakuolenbildung entsprechen.

Gleichlaufend mit der Entzündung des Leberparenchyms kann die Herabsetzung der Funktion der Leber als Vernichtungsstätte absterbender Blutzellen zu einer Anhäufung von degenerierten Zellen im Blut führen, wenn der Untergang derselben besonders reichlich ist und die Beseitigung in der Leber nur langsam erfolgt.

Ihre blutzellenzerstörende Tätigkeit hat Seyderhelm bei Versuchen mit gefärbten Leukocyten nachgewiesen. Er injizierte mit Kongorot gefärbte Leukocyten aus Empyemeiter und beobachtete danach eine Abfiltrierung durch die Leber, an die sich eine Auflösung der betreffenden Zellen anschloß. So läßt sich vielleicht erklären, daß besonders bei Erkrankungen mit Leberschädigungen auf der Höhe der Entzündung, wenn die Abwanderung der aus dem Kampf geschiedenen Leukocyten zahlenmäßig am größten ist, jedoch der Abbau der Blutzellen in der schwer geschädigten Leber damit nicht Schritt halten kann, es als notwendige Folge zu einer Ueberflutung des Blutes mit geschädigten Zellen kommt. So ist also eine

dreifache Beziehung zwischen Vakuolenbildung und Leberschädigung denkbar:

1. Infolge der Leberschädigung kommt es zu einer Hypercholesterinaemie.
2. Die Neutrophilen nehmen dank ihrer Membranschädigung Cholesterin infiltrativ auf, das sich später in Vakuolenform im Protoplasma ablagert.
3. Die derart veränderten Zellen werden von der mangelhaft arbeitenden Leber nur langsam aus dem strömenden Blut abfiltriert und vernichtet.

Bisher sind die Möglichkeiten der Entstehungsweise der Vakuolen besprochen worden. Wir haben gesehen, daß die Vakuolenbildung als Begleiterscheinung der zellulären Degeneration infolge Toxinwirkung angesehen wird. Andererseits wird der Phagocytose eine ausschlaggebende Bedeutung bei der Entstehung der Vakuolen beigemessen. Als Drittes kommt die Anschauung hinzu, daß die zellulären Umformungen in bestimmter Abhängigkeit zu humoralen Veränderungen des Blutplasmas stehen.

Im Folgenden soll Stellung zu der Frage des Entstehungsortes der Zellveränderung, d. h., ob peripher oder zentral, genommen werden. Die Abgrenzung nach zentraler oder peripherer Entstehung ist je nach der Auffassung über die Entstehung der Vakuolen verschieden.

Bei der Annahme eines Zusammenhanges zwischen Phagocytose und Vakuolenbildung kommt nur die Möglichkeit peripherer Entstehung in Betracht, da die Freßtätigkeit der Blutzellen wohl ausschließlich im strömenden Blut und am Entzündungsherd stattfindet und nicht von den im Knochenmark ruhenden jungen Zellen ausgeübt wird. Dem entspricht die Beobachtung, daß die Vakuolen fast ausschließlich in gut ausgereiften und gut segmentierten Neutrophilen zu finden sind.

Weiter könnte man die Vakuolenbildung als Begleiterscheinung der toxischen Einwirkung auf die noch im blutbildenden Knochenmark befindlichen Zellen betrachten. Für diese Anschauung zentraler Entstehung sprechen die Beobachtungen von Barta, der bei Sepsis toxische Veränderungen auch im Knochenmark nachweisen konnte,

was gegen Gloors Anschauung einer rein peripheren Entstehung spräche. Selling hat gleichfalls in Fällen von Benzolvergiftungen die unter dem Bilde einer Werlhoff'schen Erkrankung mit Plättchenschwund und Leukopenie einhergingen, im Knochenmark viele Zellen gefunden, die neben den übrigen Kern- und Protoplasmaveränderungen viele Vakuolen aufwiesen. Dieser Befund an den Granulocyten weist darauf hin, daß zuweilen die Schädigung bereits im Knochenmark einsetzen kann, die gleichzeitig zum Untergang der Leukocyten und Megakaryocyten als Stammzellen der Thrombocyten führt. Weiter beschreibt Gamberini vakuoläre Degeneration unreifer Leukocyten bei einem Fall von akuter Lymphoblastenleukaemie. Für die Anschauung der peripheren Entstehung führt Gloor die Beobachtung bei einer Pneumonie an, wo trotz starker Reizung des Knochenmarks und bestehender Ausschwemmung von Myelocyten und jungkernigen Zellen die toxischen Protoplasmaveränderungen sehr gering waren, also kaum im Knochenmark entstanden sein konnten. Allgemein wird die Anschauung vertreten, daß durch Toxinwirkung hervorgerufene krankhafte Vorgänge in den Blutbildungsorganen lediglich Abartungserscheinungen in der Entwicklung der unreifen Blutzelle hervorrufen, d .h., es kommt zu einer ungenügenden Reifung der Zellen, die sich vorwiegend als Kernveränderung im Sinne Arneth'scher Linksverschiebung äußert. Dagegen sollen die als toxisch infektiös bezeichneten Protoplasmaveränderungen vorwiegend im strömenden Blut und besonders am Entzündungsherde entstehen. Unter den dort angehäuften Leukocyten nehmen vorwiegend die ausgereiften Zellen an den Vorgängen teil, während die Stabkernigen und Lymphocyten sich nur in geringem Maße beteiligen. Daß die unter dem Einfluß der Erkrankung entstandenen toxischen Substanzen an verschiedenen Stellen des Körpers z. B. im Knochenmark auf die Megacaryocyten und im strömenden Blut auf die Granulocyten, jedoch beide Male in anderer Weise einwirken können, ist möglich, wenn man berücksichtigt, daß die Aenderung der Stoffwechsellage am Entzündungsherd andere Bedingungen schafft, daß die im strömenden Blut vorhandenen Zellen

unter dem Einfluß der an sie gestellten Aufgaben funktionell stärker tätig sind als die im Knochenmark befindlichen Zellen.

v. Seemen bestätigt Gloors Auffassung über die periphere Entstehung der toxischen Protoplasmaveränderungen. Er fand an neutrophilen Zellen, die der unmittelbaren Nähe des Entzündungsherdes entnommen waren, zahlenmäßig mehr toxisch geschädigte Zellen, als an entfernteren Gefäßbezirken. Im Einklang damit stehen die Beobachtungen Gloors, daß der Grad der toxischen Schädigung von der Art des Entzündungsherdes und von der Größe desselben abhängig ist. Es ist ohne weiteres verständlich, daß bei Einschränkung des Entzündungsherdes, z. B. durch Absceßbildung die toxischen Veränderungen der Neutrophilen geringer werden und umgekehrt bei weiterem Fortschreiten, insbesondere bei Allgemeininfektionen eine ständige Zunahme derartig veränderter neutrophiler Zellen stattfindet.

Beachtenswert ist das häufige Zusammentreffen von Vakuolenbildung mit haemorrhagischer Diathese, auf das bereits hingewiesen wurde. Besonders eindrucksvoll tritt diese Erscheinung bei einem von Glanzmann beschriebenen Fall von chronisch intermittierender Werlhof'scher Erkrankung hervor, wo ausgedehnte Vakuolisierung, Zellzerfall und Plättchenverminderung zugleich auftraten. Vergleicht man die Blutbefunde, bei den von Umber, Glanzmann, Blum, Meyer-Estorf angeführten Fällen, so zeigt sich hinsichtlich der Plättchenzahl eine weitgehende Uebereinstimmung. Es findet sich bei allen eine mehr oder weniger große Abnahme der Thrombocyten.

Das gleichzeitige Vorkommen von Blutungsneigung und Vakuolisierung im Protoplasma neben anderen Zeichen des Zellzerfalls läßt die Annahme zu, daß hier eine blutschädigende Substanz am Werke ist, die zugleich die Blutungsneigung begünstigt und die Schädigung der Leukocyten hervorruft. Ob dabei beide Erscheinungen, die Vakuolisierung und die Blutungsneigung an ein und demselben Ort entstehen, ist nicht sicher zu entscheiden, da die Ansichten über die Entstehungsweise der Thrombopenie gleichfalls auseinander gehen. Nach der Anschauung

von Glanzmann ist für die Entstehung der Purpura eine Sensibilisierung des Körpers durch mangelhaft abgebautes körpereigenes Eiweiß notwendig, das im Verlauf der Erkrankung entstanden, zu einem anaphylaktoiden Schock führen soll. In diesem soll es nach neueren Untersuchungen zu einem Verschwinden der Blutplättchen kommen, dem sich nach den Beobachtungen von Glanzmann eine Granulocytenschädigung und Granulocytenschwund anschließen kann. Daneben nimmt Glanzmann noch die Bildung von Giften an, die ihrerseits auf die Vasomotoren der äußeren Haut lähmend wirken, wodurch es zum Blutaustritt aus den Kapillaren kommt.

Glanzmann faßt die besonders bei Ikterus und Leberinsuffizienz auftretende Form unter dem Begriff der anaphylaktoiden Purpura zusammen, von der Vorstellung ausgehend, daß sie auf allergischer Basis beruhe. Glanzmann nimmt an, daß es sich hierbei um einen primären Schwund der plättchenbildenden Megakaryocyten als Folge einer Knochenmarkschädigung handelt, die ihrerseits durch den Infekt entstanden ist. Von anderen Autoren, wie Kasnelson wird dagegen eine krankhafte Steigerung des Plättchenzerfalls in der Peripherie angenommen. Da nach der allgemeinen Ansicht die toxisch-degenerativen Protoplasmaveränderungen gleichfalls in der Peripherie entstehen sollen, ist es immerhin möglich, daß beide Erscheinungen auf die gleiche schädigende Substanz zurückzuführen sind, die wahrscheinlich eiweißartiger Natur ist, da man ähnliche Erscheinungen wie die Purpura nach Injektion von Eiweiß beobachten kann.

Besondere Beachtung verdient das gleichzeitige Vorkommen von Leberparenchymschädigung, haemorrhagischer Diathese und Vakuolisierung des Protoplasmas der Leukocyten in vielen Fällen. Der Leberschädigung wird bei der Entstehung der Purpura eine große Bedeutung beigemessen, eine Beobachtung, die in der Aufstellung des Begriffes der hepatischen Purpura ihren Niederschlag gefunden hat. Insbesondere tritt diese Blutungsneigung bei den durch Quecksilber, Phosphor und Arsen verursachten Leberparenchymschädigung in Erscheinung. Der indirekte Zusammenhang zwischen Leberfunktion und symp-

tomatischer Purpura ist durch experimentelle Untersuchungen Voegtlins bewiesen worden. Er fand, daß es bei Ausschaltung der Leber nicht zum anaphylaktoiden Schock kommt, der nach Glanzmanns Ansicht zur Entstehung der anaphylaktoiden Purpura notwendig ist.

Eine zusammenfassende Betrachtung des Problems der Vakuolenbildung im Protoplasma der neutrophilen Zellen zeigt, daß die Auffassung über die Entstehung dieser Veränderungen nicht einheitlich ist. Zum Teil wird die Vakuolenbildung erklärt als Begleiterscheinung degenerativer Vorgänge in den Blutzellen, die ihrerseits als Folge einer Toxinwirkung auf dieselben angesehen werden. Ausgehend von der Vorstellung, daß der Vakuoleninhalt exogenen Ursprungs sei, hat man andererseits der Phagocytose insbesondere der von Bakterien eine besondere Bedeutung bei der Entstehung der Vakuolen beigemessen, eine Vorstellung, die auch nicht alle Vorgänge restlos zu erklären vermag. Weiter werden humorale Veränderungen zur Erklärung herangezogen. Damit ist jedoch das Problem nicht erschöpft. Hinzukommen weiter die Fragen nach dem Entstehungsort dieser Veränderungen, das heißt, ob zentral oder peripher, über die die Ansichten gleichfalls auseinander gehen. Bei einem Vergleich der einzelnen Untersuchungsergebnisse drängt sich der Eindruck auf, daß es sich hier um einen Komplex von Vorgängen handelt, wobei die degenerativen Vorgänge in den Neutrophilen bei der Vakuolenbildung als Ursache stark in den Vordergrund treten. Das spärliche Vorkommen in jugendlichen Zellformen und das auch in unseren Fällen zu beobachtende Zusammentreffen von Zellkernenalterung und vakuolärer Entartung des Protoplasmas spricht für die Anschauung, daß es sich um eine pathologische Zellreaktion als Zeichen des Absterbens der Zelle handelt. Für die Klinik bedeutet das Vorhandensein der Vakuolen in den Leukocyten nur eine Besonderheit, eine toxische Schädigung im Sinne einer Leberschädigung, einer haemorrhagischen Schädigung oder dergl. Die Verschiedenheit des Befallenseins der 5 Klassen nach Arneth mit Vakuolen spricht dafür, daß diese 5 Klassen verschiedenen morphologischen Stufen entsprechen, was der Zusammenfassung in dem Begriff der „Segmentkernigen“ entgegensteht.

Literatur.

Blum: Ueber Blutkörpercheneinschlüsse bei Ikterus gravis. Med. Klinik 1924, Nr. 45, S. 1577.

— Zur Frage der Blutkörpercheneinschlüsse bei Ikterus gravis. Med. Klinik 1928, Nr. 33, S. 1277.

Barta: Die toxisch-degenerativen Veränderungen der Leukocyten und des Haemogramm. Ztschr. f. klin. Medizin 1929, Bd. 3.

Gamberini: Vakuläre Degeneration bei akuter Lymphoblasten-Leukaemie. Haematolog. (Pavia) I, 12, 1931.

Glanzmann: Ueber einen foudroyanten Fall von Purpura fulminans. Jahrb. f. Kinderheilkunde, 83, 1916.

Gloor, W.: Klinische Bedeutung der qualitativen Veränderung der Leukocyten. Georg Thieme, Leipzig 1929.

Hittmair u. Hirschfeld: Handbuch der allgemeinen Haematologie, Berlin 1933.

Lenhartz: Blutbild bei septischen Erkrankungen. Archiv f. klin. Med., Bd. 146.

Meyer-Estorf: Ueber Vakuolenbildung in den Leukocyten bei symptomatischer Purpura. D. M. W. 1919, Nr. 44.

Naegeli: Blutkrankheit und Blutdiagnostik. 1931, 5. Auflage.

Parrisius: Absterbevorgänge an weißen Blutkörperchen in Vitro. Fol. haem., Bd. 34.

v. Philippsborn: Ueber Erregungszustand der Leukocyten. Archiv f. klin. Med., Bd. 168.

— Ueber Nekrobiose der Leukocyten. Archiv f. klin. Med., Bd. 155.

— Phagocytoseversuche. Arch. f. klin. Med., Bd. 145.

Schilling: Das Blutbild und seine klin. Verwertung. Jena, 1933.

Schultz, W.: Die Purpuraerkrankungen. Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde. 16, 1919.

v. Seemen: Ueber pathol. Veränderungen an Leukocyten bei chirurgischen Infektionen. Dtsch. Ztschr. f. Chir. 1927, Bd. 203/204.

Seyderhelm: Prüfung der Vitalität, isolierter Zellen mittels kolloider Farbstoffe. D. M. W., Nr. 5, 7, 160.

Stockinger: Zellbilder und Zellformen des Blutes. I und II, 2. Auflage, Bd. 65.

Umber, Fr.: Flecktyphusartiger Verlauf von Genickstarre. Med. Klin. 1915, Nr. 7.

Wechselmann u. Hirschfeld: Ueber einen Fall akuter myeloider makrolymphocyterer Leukaemie. Ztschr. f. klin. Med., Bd. 66, 1908.

Weigeldt: Blutveränderungen bei Ikterus und akuter Leberatrophie. Dtsch. Med. Wochenschr. 1921, Bd. 47.

— Zur Klinik der akuten gelben Leberatrophie. Dtsch. Archiv f. klin. Med., Bd. 135.

Lebenslauf.

Am 3. Oktober 1906 wurde ich als Sohn des Fabrikanten Franz Wodtke in Spandau geboren. Ich besuchte dort die Oberrealschule, an der ich im März 1927 die Reifeprüfung ablegte. Die vorklinischen Semester studierte ich in Berlin und bestand dort das ärztliche Vorexamen. Während der klinischen Semester studierte ich in Innsbruck, Rostock und Berlin, wo ich auch die ärztliche Prüfung ablegte. Das Medizinalpraktikantenjahr begann ich am 1. Mai 1933 an der Städt. Frauenklinik Charlottenburg. Danach war ich 9 Monate auf der II. Inneren Abtlg. des Städt. Krankenhauses Charlottenburg-Westend tätig.

Seit dem 1. Mai 1934 bin ich als Assistenzarzt an der I. Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Westend tätig.